



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61N 1/04		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/05922 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Februar 1997 (20.02.97)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01428</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 1996 (01.08.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 29 371.1 10. August 1995 (10.08.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): NMI NATURWISSENSCHAFTLICHES UND MEDIZINISCHES INSTITUT [DE/DE]; Eberhardstrasse 29, D-72762 Reutlingen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): NISCH, Wilfried [DE/DE]; Bismarckstrasse 20, D-72072 Tübingen (DE).</p> <p>(74) Anwälte: OTT, Elmar usw.; Kappelstrasse 8, D-72160 Horb (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>	
<p>(54) Title: MICRO-ELECTRODE ARRANGEMENT</p> <p>(54) Bezeichnung: MIKROELEKTRODEN-ANORDNUNG</p>			
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to a micro-electrode arrangement for the spatially resolved diversion of electric cell potentials or the electrical stimulation of networks of biological cells, e.g. cell cultures, <i>in vitro</i> tissue sections or <i>in vivo</i> biological tissues. In order to obtain high spatial and time resolution, the invention proposes the application to a substrate (S) of a contact electrode (K₁ to K_n) over a terminal electrode (A₁ to A_n) as micro-electrodes (M₁ to M_n), between which are arranged photosensitive components, preferably in the form of a continuous layer (P). Individual micro-electrodes (M₁ to M_n) are controlled by illuminating the photosensitive layer (P) in their region. The control is preferably exerted by the transmission process through the substrate (S). For this, the substrate (S) and the terminal electrodes (A₁ to A_n) must be translucent. If incident lighting is used for control, the contact electrodes (K₁ to K_n) must be translucent.</p>			
<p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft eine Mikroelektroden-Anordnung zum ortsaufgelösten Ableiten elektrischer Zellpotentiale oder zur elektrischen Stimulation von Netzwerken biologischer Zellen wie z.B. Zellkulturen, Gewebeabschnitte <i>in vitro</i> oder biologisches Gewebe <i>in vivo</i>. Um eine hohe Orts- und Zeitauflösung zu erreichen, schlägt die Erfindung vor, als Mikroelektroden (M₁ bis M_n) jeweils eine Kontaktielektrode (K₁ bis K_n) über einer Anschlußelektrode (A₁ bis A_n) auf ein Substrat (S) aufzubringen, zwischen denen lichtempfindliche Elemente, vorzugsweise in Form einer durchgehenden Schicht (P), angeordnet sind. Durch Beleuchten der lichtempfindlichen Schicht (P) im Bereich einzelner Mikroelektroden (M₁ bis M_n) werden diese angesteuert. Die Ansteuerung erfolgt vorzugsweise im Durchlichtverfahren durch das Substrat (S) hindurch. In diesem Fall müssen Substrat (S) und Anschlußelektroden (A₁ bis A_n) lichtdurchlässig sein. Bei Ansteuerung mittels Auflicht werden die Kontaktielektroden (K₁ bis K_n) lichtdurchlässig ausgebildet.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

1

5

10

Beschreibung

15

Die Erfindung betrifft eine Mikroelektroden-Anordnung zur
ortsauflösten, insbesondere extrazellulären Ableitung
Messung elektrischer Zellpotentiale oder zur elektrischen
Stimulation von Netzwerken biologischer Zellen.

20

Biologische Zellen oder Netzwerke aus biologischen Zellen wie
z. B. Zellkulturen, Gewebeschnitte "in vitro" oder
biologisches Gewebe "in vivo" werden in der
Elektrophysiologie üblicherweise durch Glasmikroelektroden
25 mit Elektrolytfüllung oder durch Metallmikroelektroden
kontaktiert. Die Elektroden werden mittels eines sog.
Mikromanipulators in eine Zelle eingestochen (intrazelluläres
Verfahren), mit einer Zellmembran in dichten Kontakt gebracht
(patch clamp - Verfahren) oder in die Nähe der Zellmembran
30 gebracht (extrazelluläres Verfahren), so daß die
Mikroelektroden elektrisch leitend über eine Elektrolytlösung
mit den biologischen Zellen des Netzwerks verbunden ist. Der
Nachteil dieser Kontaktier-Verfahren ist, daß nur eine oder
mit großem Aufwand nur wenige Zellen gleichzeitig mit
35 Mikroelektroden kontaktiert und infolgedessen keine
Netzwerkeigenschaften untersucht werden können.

Aus diesem Grunde wurde in neuerer Zeit versucht, ein
Netzwerk aus biologischen Zellen mittels Mikroelektroden, die

1

2

auf ein Substrat (Träger) mit aus der Mikroelektronik bekannten Methoden aufgebracht und mikrostrukturiert sind, an vielen Stellen gleichzeitig zu kontaktieren, um elektrische Zellpotentiale extrazellulär ableiten oder die Zellen elektrisch stimulieren zu können. Dabei sollen die Mikroelektroden in möglichst hoher Dichte angeordnet sein, um eine hohe örtliche Auflösung zu erzielen. Desweiteren sollen die elektrischen Potentiale der Zellen möglichst gleichzeitig, also parallel, abgeleitet bzw. elektrische Potentiale zur Stimulation des Netzwerks gleichzeitig an dessen Zellen angelegt werden können, um eine hohe zeitliche Auflösung zu erreichen.

Dabei besteht allerdings das Problem, daß elektrische Leitungen von den einzelnen Mikroelektroden isoliert bis zu einer Meß- oder Stimulationselektronik oder dgl. geführt werden müssen. Die Vielzahl voneinander isolierter, paralleler Leitungen begrenzt die örtliche Auflösung der Mikroelektroden-Anordnung.

Eine andere Möglichkeit ist, einen integrierten elektronischen Schalter für jede Mikroelektrode auf dem Substrat unterzubringen und die Mikroelektroden im Multiplexbetrieb einzeln oder in Gruppen zeitlich nacheinander mit der Meß- oder Stimulationselektronik zu verbinden (anzusteuern). Dies erfordert einen sehr hohen Aufwand an integrierter Schaltungstechnik (VLSI Technik) und verteuert dadurch die Mikroelektroden-Anordnung ganz erheblich. Des weiteren bleibt die örtliche Auflösung wegen der auf dem Substrat unterzubringenden elektronischen Schalter begrenzt. Darüber hinaus können die Mikroelektroden nicht mehr gleichzeitig, sondern nur einzeln oder in Gruppen nacheinander angesteuert werden, die Zeitauflösung der Ableitung oder Stimulation wird herabgesetzt. Weiterer Nachteil sind Störspannungen, die von den elektronischen Schaltern beim Schalten auf die Mikroelektroden und auf deren Anschlußleitungen übertragen werden können und das Meßsignal überlagern. Diese Störspannungen verschlechtern das

1

Meßergebnis und das Signal/Rauschverhältnis. Die Störspannungen können das Meßsignal um ein Vielfaches übersteigen, weswegen ihr Abklingen nach dem Schalten abgewartet werden muß, bevor überhaupt gemessen oder stimuliert werden kann. Dadurch wird die Zeitauflösung der Mikroelektroden-Anordnung weiter herabgesetzt.

10 Die Anzahl der Mikroelektroden bekannter Mikroelektroden-Anordnungen ist infolgedessen begrenzt (weniger als 100 Mikroelektroden).

15 Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine Mikroelektroden-Anordnung der eingangs genannten Art mit einer sehr großen Anzahl an Mikroelektroden zu schaffen, die durch kleine Abmessungen der Mikroelektroden und Abstände voneinander eine hohe Ortsauflösung und außerdem eine hohe zeitliche Auflösung ermöglicht.

20 Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1 und 9 gelöst. Jede Mikroelektrode der erfindungsgemäßigen Mikroelektroden-Anordnung weist eine Kontaktierelektrode, einen Anschluß für eine Meß- oder Stimulationselektronik oder dgl., im folgenden als Anschlußelektrode bezeichnet, sowie 25 ein lichtempfindliches Element auf.

30 Die Kontaktierelektrode ist über eine Elektrolytlösung in elektrisch leitenden Kontakt mit einer biologischen Zelle eines Netzwerks bringbar. Dies erfolgt vorzugsweise, indem die Mikroelektroden-Anordnung an ein Netzwerk biologischer Zellen heran und dadurch die Mikroelektroden in unmittelbare Nähe von Zellmembranen gebracht werden, also extrazellulär. Dabei besteht ein elektrischer Übergangswiderstand (impedanz) zwischen den Zellen und den Mikroelektroden.

35

Das lichtempfindliche Element, das bei Dunkelheit einen sehr hohen elektrischen Widerstand hat, der sich bei Auftreffen von Licht verringert (oder umgekehrt), ist zwischen der Kontaktierelektrode und der Anschlußelektrode angeordnet und

1

dient als Schalter, der die Kontaktierelektrode von der Anschlußelektrode isoliert oder als ohmscher Widerstand mit der Anschlußelektrode verbindet. Betätigt wird dieser Schalter, indem Licht auf ihn, d. h. auf das lichtempfindliche Element, gerichtet wird. Somit ist jede Mikroelektrode für sich durch Licht ansteuerbar, die Mikroelektroden der erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnung sind lichtadressierbar.

10

Die Erfindung hat den Vorteil, daß ihre Mikroelektroden sehr kleine Abmessungen aufweisen und sehr dicht beieinander anordenbar sind, so daß sich eine hohe örtliche Auflösung erzielen läßt. Weiterer Vorteil der Erfindung ist, daß die 15 Mikroelektroden einzeln oder in Gruppen gleichzeitig, d. h. parallel ansteuerbar sind, was eine hohe zeitliche Auflösung ermöglicht. Weiterer Vorteil ist, daß durch die Ansteuerung mit Licht keine Störspannungen auftreten, die das Meßsignal überlagern und deren Abklingen vor einer Messung oder bis zu 20 einer Stimulation abgewartet werden müßte.

Die Kontaktierelektroden, das lichtempfindliche Element und die Anschlußelektroden können in zwei oder drei Ebenen übereinander oder auch in eine Ebene nebeneinander auf einem 25 Substrat angeordnet werden. Dabei ergibt die Anordnung in drei Ebenen übereinander die dichteste Anordnung der Mikroelektroden beieinander und damit die höchste örtliche Auflösung.

30 Zur Isolation der Kontaktierelektroden und der Anschlußelektroden der verschiedenen Mikroelektroden voneinander kann das lichtempfindliche Element dienen, das vorzugsweise wenn es nicht mit Licht beaufschlagt wird, also dunkel ist, elektrisch isoliert. Das lichtempfindliche 35 Element ist in diesem Fall als für alle oder für Gruppen von Mikroelektroden gemeinsame, durchgehende Schicht ausgebildet, auf die örtlich auf die anzusteuernden Mikroelektroden begrenzt Licht gerichtet wird. In diesem Fall muß zur Ansteuerung mit Licht entweder die Kontaktierelektrode oder

1

die Anschlußelektrode und das Substrat, auf das die Mikroelektroden aufgebracht sind, lichtdurchlässig sein.

5

Werden die lichtempfindlichen Elemente neben den Kontaktierelektroden oder neben den Anschlußelektroden angeordnet, so können die Kontaktierelektroden und die Anschlußelektroden lichtundurchlässig, aus demselben Material hergestellt und in einem Arbeitsgang auf das Substrat 10 aufgebracht werden.

10

Die Anschlußelektroden aller oder von Gruppen der Mikroelektroden können zu einer gemeinsamen Anschlußelektrode vereinigt sein. Dadurch verringert sich die erforderliche 15 Anzahl an Anschlußleitungen, jedoch können die Mikroelektroden nicht mehr parallel sondern nur seriell bzw. in Gruppen parallel angesteuert werden.

20

Zur Ansteuerung der Mikroelektroden ist bei einer Ausgestaltung der Erfindung eine Lichtfaseroptik vorgesehen, die vorzugsweise so viele Lichtfasern aufweist, wie die Anordnung Mikroelektroden umfaßt, so daß zu jeder 25 Mikroelektrode eine Lichtfaser führt. Dabei können die Stirnenden der Lichtfasern, aus denen das Licht austritt, als Substrat für die Mikroelektroden dienen.

25

Bei einer Weiterbildung der Erfindung weist die Lichtfaseroptik eine Lichtquelle für jede Lichtfaser auf. Vorzugsweise sind die Lichtquellen zu einer Matrix 30 zusammengefaßte Leuchtdioden.

Die erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung läßt sich zur Ableitung von Impulsen oder zur elektrischen Stimulation von Nervenzellen in Pflanzen oder Lebewesen implantieren.

35

Beispielsweise ist die erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung als Retina-Implantat verwendbar.

Zur Ansteuerung bestimmter Mikroelektroden der erfindungsgemäßen Anordnung findet fokussiertes Licht,

1 beispielsweise ein Laserstrahl Verwendung. Es können Muster
aus Lichtpunkten, Lichtbalken oder dergleichen auf die
Anordnung projiziert werden, um bestimmte Mikroelektroden
5 gleichzeitig anzusteuern.

10 Die Erfindung wird nachfolgend anhand eines in der Zeichnung
dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Es
zeigen:

15 Figur 1 einen Schnitt durch eine erfindungsgemäße Mikroelek-
troden-Anordnung mit seriell (Figur 1a) bzw.
parallel (Figur 1b) anzusteuernden Mikroelektroden;

20 Figur 2 eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen
Mikroelektroden-Anordnung (Figur 2a seriell, Figur 2b
parallel);

25 Figur 3 eine Draufsicht auf eine erfindungsgemäße Mikroelek-
troden-Anordnung mit spaltenparallel geschalteten und
zeilenparallel anzusteuernden Mikroelektroden; und

30 Figur 4 einen Schnitt entlang Linie IV-IV in Figur 3.

35 Die in Figuren 1a und b dargestellte, erfindungsgemäße
Mikroelektroden-Anordnung 10 ist auf ein Substrat S
aufgebracht. Das Substrat S besteht vorzugsweise aus einem
lichtdurchlässigen Material, wie z. B. Glas oder Kunststoff.
Es kann jedoch auch aus einem lichtundurchlässigen Material
wie z. B. Keramik oder Silizium mit Oxidschichtisolator
bestehen, die ansich aus der Mikroelektronik bekannt sind.

40 Die Mikroelektroden M_1 bis M_n umfassen Anschlußelektroden A,
A₁ bis A_n, lichtempfindliche Elemente P und Kontaktier-
elektroden K₁-K_n, die in genannter Reihenfolgen in drei
Ebenen übereinander als Dünnschichtelemente auf das Substrat
S aufgebracht sind. Bei serieller Ansteuerung der Mikro-
elektroden M_1 bis M_n kann eine einzige, durchgehende
Anschlußelektrode A für alle Mikroelektroden M_1 bis M_n

1

gemeinsam auf das Substrat S aufgebracht sein (Figur 1a). Bei paralleler Ansteuerung weist jede Mikroelektrode M₁ bis M_n eine Anschlußelektrode A₁ bis A_n auf, die durch eine Isolatorschicht I voneinander getrennt sind. Die Isolatorschicht I ist in einer Ebene mit den Anschlußelektroden A₁ bis A_n auf das Substrat S aufgebracht.

10

Die lichtempfindlichen Elemente sind als durchgehende Schicht P für alle Mikroelektroden M₁ bis M_n gemeinsam auf die Anschlußelektroden A, A₁ bis A_n und ggf. die Isolierschicht I aufgebracht. Auf die die lichtempfindlichen Elemente bildende lichtempfindliche Schicht P sind die Kontaktierelektroden K₁ bis K_n aufgebracht, die sich bei paralleler Ansteuerung über den Anschlußelektroden A₁ bis A_n befinden. Die Kontaktierelektroden K₁ bis K_n sind ebenfalls mit einer Isolatorschicht I voneinander getrennt, die in einer Ebene mit den Kontaktierelektroden K₁ bis K_n auf die lichtempfindliche Schicht P aufgebracht sind. Die Kontaktierelektroden K₁ bis K_n stehen geringfügig über ihre Isolatorschicht I vor.

15

Die als Dünnschichtelemente ausgebildeten Kontaktierelektroden K₁ bis K_n, lichtempfindlichen Elemente P und Anschlußelektroden A, A₁ bis A_n werden durch Aufdampfen, Sputtern oder PECVD (Plasma-Enhanced-Chemical-Vapor-Deposition) auf das Substrat S aufgebracht und mit photolithografischen Methoden mikrostrukturiert.

20

Die Anschlußelektroden A, A₁ bis A_n bestehen aus einem elektrisch gut leitfähigen, vorzugsweise lichtdurchlässigen Material, wie z. B. Indiumzinnoxid (ITO) oder Zinkoxid (ZnO).

25

Die als durchgehende Schicht P ausgebildeten, lichtempfindlichen Elemente können als Dünnschicht-Fotowiderstände, Fotodioden mit PN- oder PIN-Übergang oder als Fototransistoren ausgeführt sein, die in Dünnschichttechnologie aus Materialien wie z. B. amorphem

1

8

Silizium (Si), Cadmiumsulfid (CdS) oder Cadmiumselenid (CdSe) hergestellt sein können.

5

Die Kontaktierelektroden K_1 bis K_n bestehen vorzugsweise aus einem biokompatiblen, leitfähigen Material wie z. B. Gold (Au), Platin (Pt), Titan (Ti), Iridium (Ir) und sind durch die biokompatible Isolatorschicht I aus z. B. Siliziumoxid, Siliziumnitrid oder Polyimid voneinander isoliert. Die Kontaktierelektroden können auch aus lichtdurchlässigem Material, wie es für die Anschlußelektroden A, A_1 bis A_n Verwendung findet, hergestellt sein. Ebenso können die Anschlußelektroden A, A_1 bis A_n lichtundurchlässig aus demselben Material wie die Kontaktierelektroden K_1 bis K_n hergestellt sein.

10

15

Bei der in Figur 1a dargestellten Ausführungsform der Erfindung ist eine gemeinsame Leitung für alle Mikroelektroden M_1 bis M_n zum Anschluß an eine Meß- oder 20 Stimulationselektronik oder dgl. an der gemeinsamen, durchgehend ausgebildeten Anschlußelektrode A, vorzugsweise in deren Randbereich, angebracht (nicht dargestellt). Bei der in Figur 1b dargestellten Ausführungsform der Erfindung mit 25 voneinander isolierten Anschlußelektroden A_1 bis A_n weisen diese jeweils eigene Anschlußleitungen auf (nicht dargestellt).

30

35

Die schematische Darstellung der Figuren 2a und b zeigt die Anwendung der erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnungen 10 aus Figuren 1a und b zur Ableitung elektrischer Zellpotentiale oder zum elektrischen Stimulieren von Netzwerken biologischer Zellen Ze. Die biologischen Zellen Ze befinden sich in einem zylindrischen Kulturgefäß Ge in einem physiologischen Elektrolyten E. Den Boden des Kulturgefässes Ge bildet das Substrat S mit der Mikroelektroden-Anordnung M_1 bis M_n aus Figuren 1a und b. Dabei befinden sich die in Figuren 2a und b nicht im einzelnen dargestellten Kontaktierelektroden K_1 bis K_n dicht an Zellmembranen der Zellen Ze und sind dadurch über den Elektrolyten elektrisch

leitend mit jeweils einer Zelle Ze verbunden (extrazellulär), wobei ein elektrischer Widerstand (Impedanz) zwischen Zelle Ze und der Kontaktierelektrode K₁ bis K_n der jeweiligen Mikroelektrode M₁ bis M_n besteht.

In den physiologischen Elektrolyten E ist eine Referenzelektrode Re aus Metall getaucht, so daß ein elektrisches Potential an jeder gewünschten Stelle des Netzwerks biologischer Zellen Ze mit den Mikroelektroden M₁ bis M_n gemessen oder das Netzwerk biologischer Zellen Ze an allen gewünschten Stellen mit den Mikroelektroden M₁ bis M_n elektrisch stimuliert werden kann.

Die auf dem Substrat S aufgebrachten lichtempfindlichen Elemente P₁ bis P_n und Anschlußelektroden A, A₁ und A_n sind in Figuren 2a und b mit ihren Anschlußleitungen z, z₁ bis z_n in Form eines elektrischen Schaltbildes dargestellt.

Die Figuren 3 und 4 zeigen eine erfahrungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung 10 mit spaltenparallel geschalteten Mikroelektroden M₁ bis M_n, wobei der Schnitt gemäß Figur 4 den Figuren 1a und b entspricht. Aufbau und Anordnung der Kontaktierelektroden K₁ bis K_n, die durch eine Isolatorschicht I voneinander isoliert sind, und die darunter liegende lichtempfindliche Dünnschicht P stimmt mit der oben beschriebenen, in Figuren 1a und b dargestellten Anordnung überein. In Figur 3 ist die matrixförmige Anordnung der Mikroelektroden M₁ bis M_n zu sehen. Anschlußelektroden A₁ bis A_n sind als parallele, in einer Spaltenrichtung durchgehende Leiterbahnen ausgebildet, die sich an einem Rand des Substrats S zu Kontaktierflächen z₁ bis z_s vergrößern. An den Kontaktierflächen z₁ bis z_s werden nicht dargestellte Anschlußkabel zum Anschluß der Mikroelektroden-Anordnung 10 an eine Meß- oder Stimulationselektronik angelötet, angeschweißt oder auf sonstige, ansich bekannte Weise elektrisch leitend angebracht. Die Mikroelektroden M₁ bis M_n sind bei der Ausführungsform gemäß Figuren 3 und 4 zu je einer Spalte umfassenden Gruppen zusammengefaßt. Anstelle von

1

Spalten können beispielsweise auch Kreise oder sonstige Gruppen von Mikroelektroden M_1 bis M_n zusammengefaßt werden.

5

Die Anschlußelektroden A_1 bis A_s sind durch eine Isolatorschicht I voneinander getrennt. Als Materialien für die Kontaktierelektroden K_1 bis K_n , die lichtempfindliche Schicht P, die Anschlußelektroden A_1 bis A_n , die Isolatorschichten I und das Substrat können die selben Materialien wie zu Figuren 1a und b aufgeführt Verwendung finden.

10

Bei der spaltenparallelen Schaltung der Mikroelektroden M_1 bis M_n kann jeweils nur eine Mikroelektrode M_1 bis M_n jeder Spalte angesteuert, d. h. mit ihr abgeleitet oder stimuliert werden. Die Ansteuerung kann zeilenweise oder auch nach einem anderen Muster erfolgen.

15

Die Ansteuerung der erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnungen 10, die nachfolgend anhand Figur 3 erläutert wird, erfolgt mittels eines fokussierten oder geformten Lichtstrahls oder eines projizierten Lichtbildes, das beispielsweise unter Verwendung eines Lasers erzeugt oder mittels Glasfasern den Mikroelektroden M_1 bis M_n zugeführt wird. Zur Ansteuerung wird die lichtempfindliche Schicht P im Bereich einer oder mehrerer anzusteuernder Mikroelektroden M_1 bis M_n beleuchtet. Der beleuchtete Bereich bildet das lichtempfindliche Element der jeweiligen Mikroelektrode M_1 bis M_n .

20

Der beleuchtete Bereich der lichtempfindlichen Schicht P wird elektrisch leitend, so daß die Kontaktierelektroden K_1 bis K_n der angesteuerten Mikroelektroden M_1 bis M_n elektrisch leitend mit der zugehörigen Anschlußelektrode A_1 bis A_s verbunden ist und das elektrische Potential einer in der Nähe der jeweiligen Mikroelektrode M_1 bis M_n befindlichen, biologischen Zelle (Figuren 2a und b) abgeleitet, d. h. gemessen oder die biologische Zelle elektrisch stimuliert werden kann.

25

30

35

1 Die Ansteuerung erfolgt entweder mittels Auflicht d. h. durch das Netzwerk biologischer Zellen hindurch von der Seite der Kontaktierelektroden K₁ bis K_n her. In diesem Fall müssen die Kontaktierelektroden K₁ bis K_n lichtdurchlässig oder seitlich neben den sie von ihrer Anschlußelektrode A₁ bis A_S trennenden, das lichtempfindliche Element bildenden lichtempfindlichen Schicht P angeordnet sein. Ebenso kann die Ansteuerung mit Durchlicht von der Seite des Substrats S her erfolgen. In diesem Fall muß das Substrat S und müssen die Anschlußelektroden A₁ bis A_S lichtdurchlässig oder neben der sie von den Kontaktierelektroden K₁ bis K_n trennenden, das lichtempfindliche Element bildenden lichtempfindlichen Schicht P angeordnet sein. Im unbeleuchteten Bereich isoliert die Dünnschicht P. Sie bildet also durch örtlich begrenzte Beleuchtung im Bereich einer Mikroelektrode M₁ bis M_n im beleuchteten Bereich das lichtempfindliche Element dieser Mikroelektrode M₁ bis M_n.

20 2 Bei Verwendung von amorphen Silizium werden bis zu fünf Zehnerpotenzen umfassende Widerstandsverhältnisse zwischen beleuchtet (hell) und unbeleuchtet (dunkel) erreicht. Bei einer Mikroelektrode M₁ bis M_n mit einer Fläche von 10 µm mal 10 µm und einer Dicke von 0,1 µm ergibt sich bei einer

25 3 Dunkelleitfähigkeit von Sigma = 10⁻⁹ (Ohm x cm)⁻¹ ein Dunkelwiderstand von 10¹⁰ Ω und bei Lichtbestrahlung ein Hellwiderstand von 10⁵ Ω. Eine Kontaktierelektrode K₁ bis K_n hat bei der genannten Fläche von 10 µm x 10 µm durch das Elektrolyt E zur biologischen Zelle Ze einen Widerstand von

30 4 etwa ebenfalls 10⁵ Ω, der durch die Helmholtz-Doppelschicht an der Grenzfläche Metall/Elektrolyt bestimmt wird. Es ergibt sich ein Gesamtübergangswiderstand von der biologischen Zelle Ze zur Anschlußelektrode A₁ bis A_S bei Lichtbestrahlung des lichtempfindlichen Elements P ein Widerstand von etwa 2 x 10⁵ Ω. Ihm gegenüber beträgt der Gesamtübergangswiderstand bei dunklem lichtempfindlichem Element P etwa 10¹⁰ Ω. Es ergibt sich ein gutes Kontakt/Trenn-Verhältnis durch die hell/dunkel-Tastung der Mikroelektroden M₁ bis M_n zu ihrer Ansteuerung.

Da der Abstand zwischen den Mikroelektroden M_1 bis M_n groß gegenüber der Schichtdicke der lichtempfindlichen Schicht P ist, kann auf eine Isolierung der von ihr gebildeten lichtempfindlichen Elemente voneinander verzichtet werden und diese als durchgehende Schicht P ausgeführt sein, wie es beschrieben und dargestellt ist. Die Ansteuerung der Mikroelektroden M_1 bis M_n erfolgt bei dem in Figur 3 dargestellten Ausführungsbeispiel der Erfindung mittels eines in Zeilenrichtung, also quer zu den Anschlußelektroden A_1 bis A_s verlaufenden Lichtbalkens L, der die lichtempfindlichen Elemente in einer Zeile angeordneter Mikroelektroden M_1 bis M_n beleuchtet. Es werden also die Mikroelektroden M_1 bis M_n einer Zeile gleichzeitig angesteuert und die elektrischen Zellpotentiale der von diesen kontaktierten biologischen Zellen Ze über die Anschlußelektroden A_1 bis A_s abgeleitet oder diese biologischen Zellen Ze elektrisch stimuliert. Der Lichtbalken L ist in Spaltenrichtung beweglich (Doppelpfeil in Figur 3). Die Ansteuerung kann selbstverständlich auch in verschiedenen Zeilen erfolgen, also nicht mittels eines Lichtbalkens, sondern mittels auf einzelne Mikroelektroden M_1 bis M_n gerichteter Lichtpunkte, wobei aus jeder Spalte nur eine Mikroelektrode M_1 bis M_n zu einem Zeitpunkt angesteuert werden kann. Ist der Abstand der Mikroelektroden M_1 bis M_n nicht ausreichend groß, so daß sich die Signale nebeneinander liegender Mikroelektroden M_1 bis M_n im vom Lichtbalken L beleuchteten und damit leitfähigen Bereich der lichtempfindlichen Schicht P gegenseitig beeinflussen, so kann kein durchgehender Lichtbalken L zur Ansteuerung der Mikroelektroden M_1 bis M_n Verwendung finden, es muß vielmehr zwischen den Mikroelektroden M_1 bis M_n stets ein dunkler Bereich verbleiben oder aber eine zusätzliche Isolatorschicht zwischen den Anschlußelektroden A_1 bis A_s in der lichtempfindlichen Schicht P angebracht sein (nicht dargestellt).

Bei einer Mikroelektrodenfläche von $10 \mu\text{m} \times 10 \mu\text{m}$ und bei $20 \mu\text{m}$ Elektrodenabstand ergeben sich bei beispielsweise 60

13

1

Spalten mit jeweils 60 Mikroelektroden insgesamt 3600 Mikroelektroden M_1 bis M_n auf einem Substratfeld mit einer Fläche von 1,8 mm x 1,8 mm.

5

Bei der Mikroelektroden-Anordnung kann die Ansteuerung der lichtempfindlichen Elemente gegebenenfalls auch mit einer Leuchtdiodenmatrix als Substrat oder durch ein projiziertes Lichtbild erfolgen.

10

15

20

25

30

35

1

14

5

10

Patentansprüche

1. Mikroelektroden-Anordnung zum ortsaufgelösten Ableiten elektrischer Zellpotentiale oder zur elektrischen Stimulation von Netzwerken biologischer Zellen, mit einer Vielzahl von 15 Mikroelektroden, **dadurch gekennzeichnet**, daß jede Mikroelektrode (M_1 bis M_n) eine Kontaktierelektrode (K_1 bis K_n), die mit dem Netzwerk biologischer Zellen (Ze) in elektrischen Kontakt bringbar ist, eine Anschlußelektrode (A , A_1 bis A_n , A_1 bis A_s), die elektrisch leitend mit einem Meßgerät oder dgl. verbindbar ist und ein lichtempfindliches Element (P), das zwischen der Kontaktierelektrode (K_1 bis K_n) 20 und der Anschlußelektrode (A , A_1 bis A_n , A_1 bis A_s) angeordnet ist, aufweist.
2. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Kontaktierelektrode (K_1 bis K_n) und/oder das lichtempfindliche Element (P) und/oder die 25 Anschlußelektrode (A , A_1 bis A_n , A_1 bis A_s) Dünnschichtelemente sind.
3. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß es eine gemeinsame Anschlußelektrode (A , A_1 bis A_s) für alle Mikroelektroden (M_1 bis M_n) oder für eine 30 Gruppe von Mikroelektroden (M_1 bis M_n) aufweist.
4. Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß das lichtempfindliche Element

1 (P) durchgehend über den Bereich aller oder mehrerer Mikroelektroden (M_1 bis M_n) ausgebildet ist.

5 5. Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie eine Lichtfaseroptik zur Ansteuerung seiner Mikroelektroden (M_1 bis M_n) aufweist.

10 6. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Lichtfaseroptik eine Lichtfaser für jede Mikroelektrode (M_1 bis M_n) aufweist.

15 7. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Lichtfasern ein Substrat für die Mikroelektroden (M_1 bis M_n) bilden.

20 8. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 6 oder 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Lichtfaseroptik eine Lichtquelle für jede Lichtfaser aufweist.

25 9. Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein fokussierter Lichtstrahl örtlich begrenzt auf ein lichtempfindliches Element (P) einer oder mehrerer Mikroelektroden (M_1 bis M_n) gerichtet ist.

10. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Ansteuerung mit einer Leuchtdiodenmatrix als Substrat oder durch ein projiziertes Lichtbild erfolgt.

30 11. Verwendung einer Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 als Implantat.

1/3

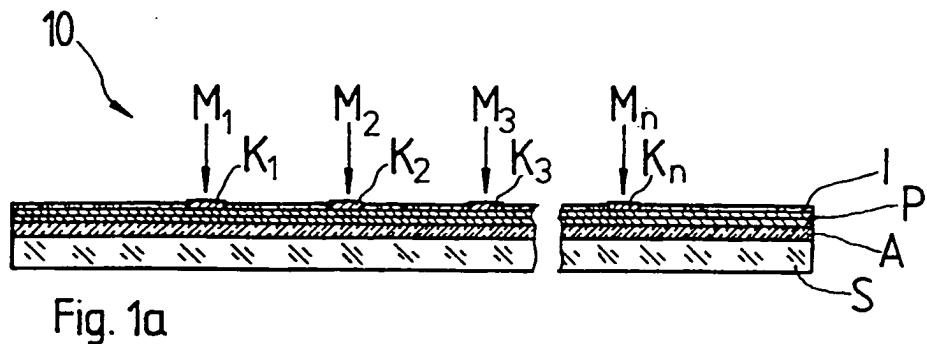


Fig. 1a

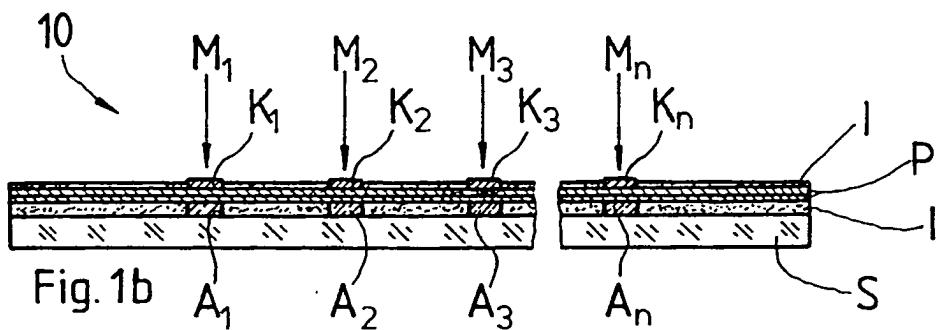


Fig. 1b

2/3

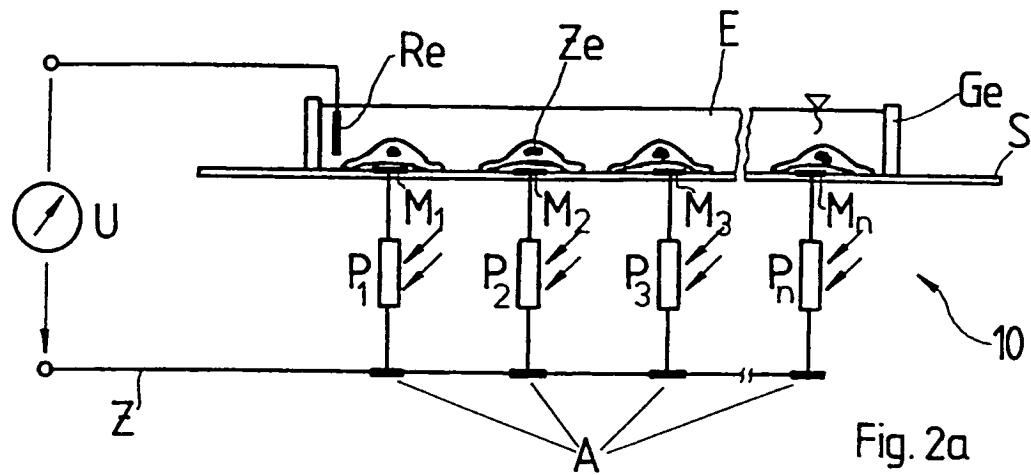


Fig. 2a

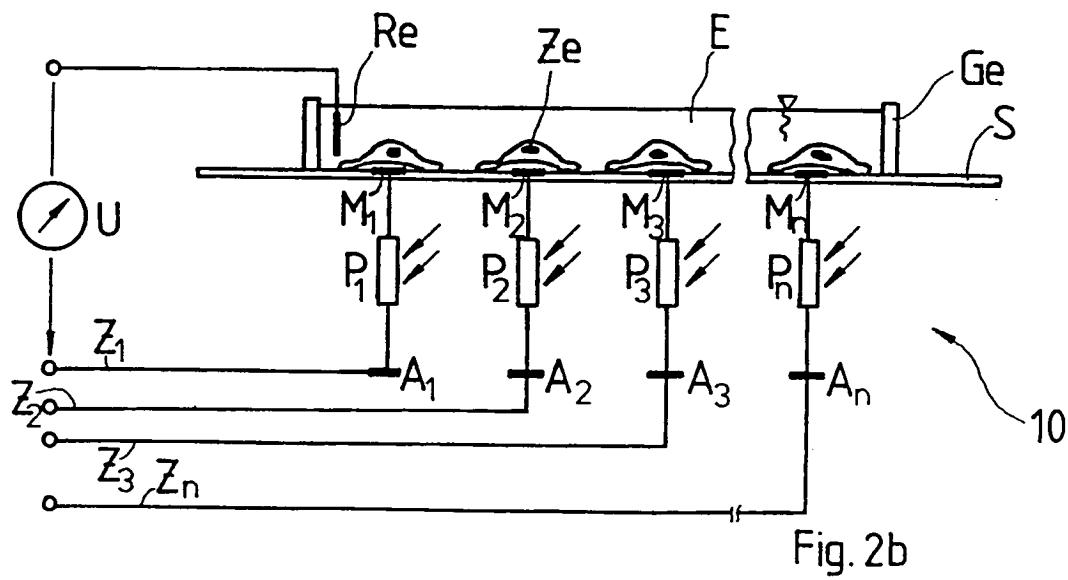


Fig. 2b

3/3

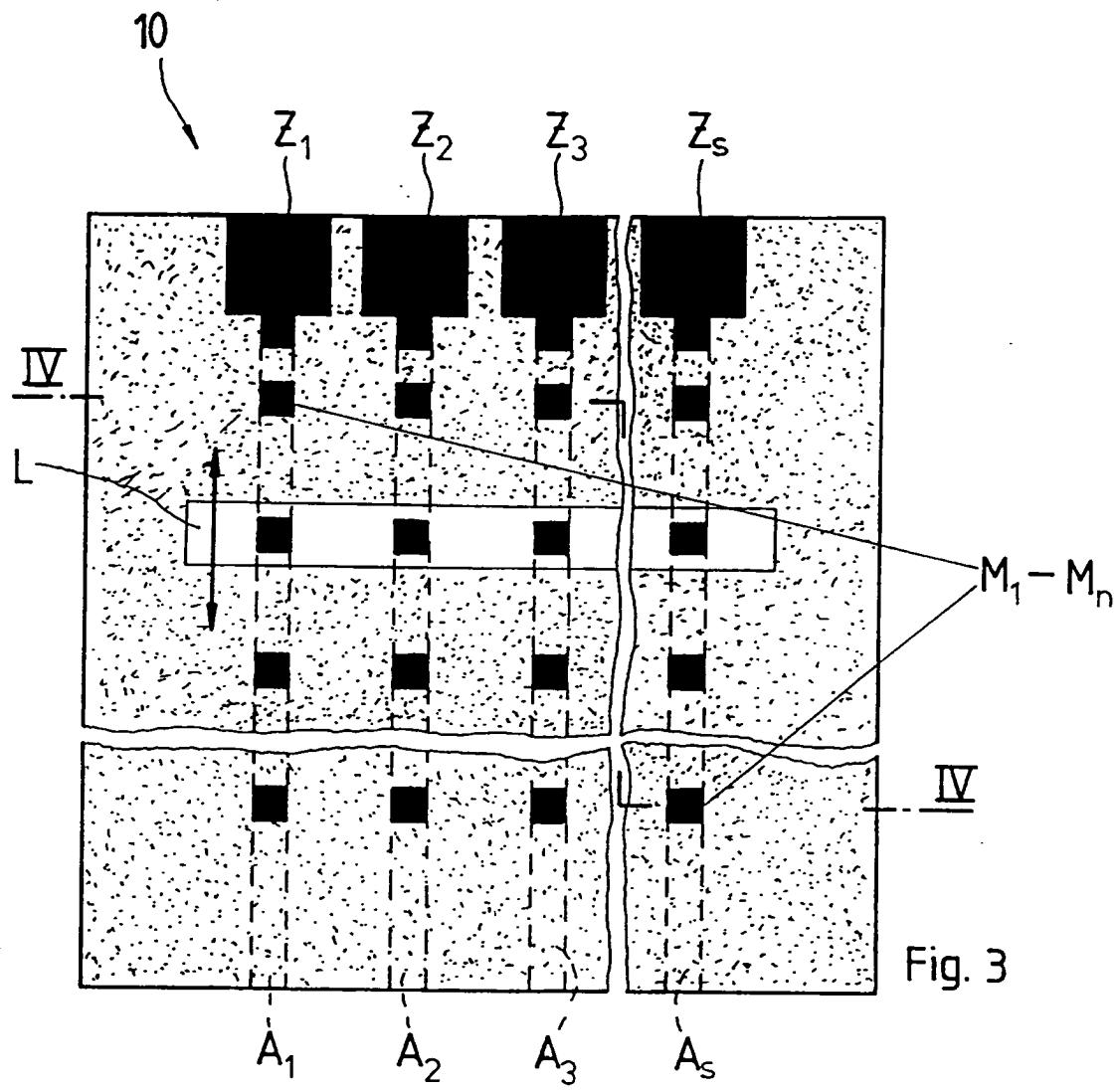


Fig. 3

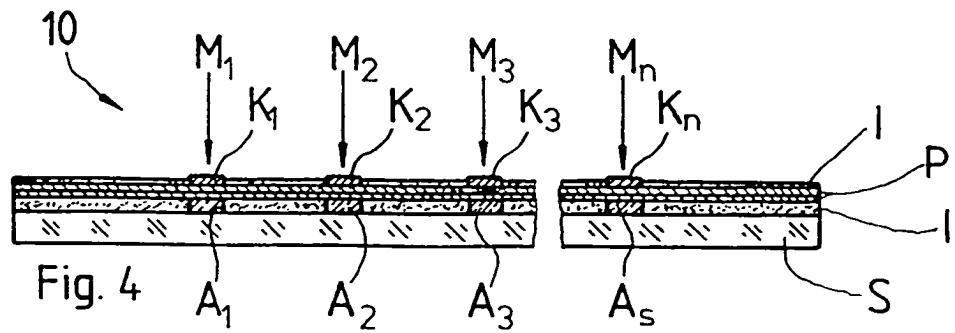


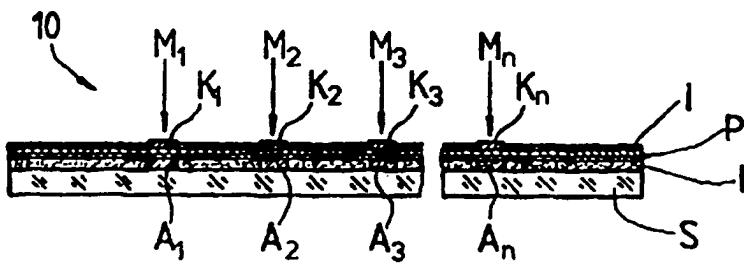
Fig. 4



(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61N 1/04, 1/05		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/05922 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Februar 1997 (20.02.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE96/01428		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 1. August 1996 (01.08.96)			
(30) Prioritätsdaten: 195 29 371.1 10. August 1995 (10.08.95) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): NMI NATURWISSENSCHAFTLICHES UND MEDIZINISCHES INSTITUT (DE/DE); Eberhardstrasse 29, D-72762 Reutlingen (DE).		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 27. März 1997 (27.03.97)	
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): NISCH, Wilfried (DE/DE); Bismarckstrasse 20, D-72072 Tübingen (DE).			
(74) Anwälte: OTT, Elmar usw.; Kappelstrasse 8, D-72160 Horb (DE).			

(54) Title: MICRO-ELECTRODE ARRANGEMENT

(54) Bezeichnung: MIKROELEKTRODEN-ANORDNUNG



(57) Abstract

The invention relates to a micro-electrode arrangement for the spatially resolved diversion of electric cell potentials or the electrical stimulation of networks of biological cells, e.g. cell cultures, *in vitro* tissue sections or *in vivo* biological tissues. In order to obtain high spatial and time resolution, the invention proposes the application to a substrate (S) of a contact electrode (K₁ to K_n) over a terminal electrode (A₁ to A_n) as micro-electrodes (M₁ to M_n), between which are arranged photosensitive components, preferably in the form of a continuous layer (P). Individual micro-electrodes (M₁ to M_n) are controlled by illuminating the photosensitive layer (P) in their region. The control is preferably exerted by the transmission process through the substrate (S). For this, the substrate (S) and the terminal electrodes (A₁ to A_n) must be translucent. If incident lighting is used for control, the contact electrodes (K₁ to K_n) must be translucent.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Mikroelektroden-Anordnung zum ortsaufgelösten Ableiten elektrischer Zellpotentiale oder zur elektrischen Stimulation von Netzwerken biologischer Zellen wie z.B. Zellkulturen, Gewebschnitte *in vitro* oder biologisches Gewebe *in vivo*. Um eine hohe Orts- und Zeitauflösung zu erreichen, schlägt die Erfindung vor, als Mikroelektroden (M₁ bis M_n) jeweils eine Kontaktielektrode (K₁ bis K_n) über einer Anschlußelektrode (A₁ bis A_n) auf ein Substrat (S) aufzubringen, zwischen denen lichtempfindliche Elemente, vorzugsweise in Form einer durchgehenden Schicht (P), angeordnet sind. Durch Beleuchten der lichtempfindlichen Schicht (P) im Bereich einzelner Mikroelektroden (M₁ bis M_n) werden diese angesteuert. Die Ansteuerung erfolgt vorzugsweise im Durchlichtverfahren durch das Substrat (S) hindurch. In diesem Fall müssen Substrat (S) und Anschlußelektroden (A₁ bis A_n) lichtdurchlässig sein. Bei Ansteuerung mittels Auflicht werden die Kontaktielektroden (K₁ bis K_n) lichtdurchlässig ausgebildet.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LJ	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No

PCT/UE 96/01428

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61N1/04 A61N1/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US,A,4 461 304 (KUPERSTEIN MICHAEL) 24 July 1984 see column 3, line 9 - column 6, line 48; figures ---	1-3,11
A	DE,A,40 13 188 (MINNESOTA MINING & MFG) 8 November 1990 see page 3, line 30 - page 7, line 31; figures ---	1-3,11
A	US,A,5 178 161 (KOVACS GREGORY T A) 12 January 1993 see column 6, line 58 - column 11, line 46; figures ---	1-3,11

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *'E' earlier document but published on or after the international filing date
- *'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *'&' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search 4 February 1997	Date of mailing of the international search report 28.02.97
--	--

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patendaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Rakotondrajaona, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat'l Application No
PCT/DE 96/01428

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE,A,38 13 838 (PALLIN KARL DR) 11 May 1989 see column 7, line 1 - column 8, line 39; figures --- US,A,3 848 608 (LEONARD C) 19 November 1974 see column 2, line 20 - column 4, line 59; figures -----	1-3,11
		1-3,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internal ref.	Application No
	PCT/DE 96/01428

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US-A-4461304	24-07-84	NONE		
DE-A-4013188	08-11-90	AU-B- AU-A- CA-A- GB-A,B JP-A- US-A-	636339 5304690 2014261 2231588 3016727 5178957	29-04-93 08-11-90 02-11-90 21-11-90 24-01-91 12-01-93
US-A-5178161	12-01-93	US-A-	5314495	24-05-94
DE-A-3813838	11-05-89	CH-A-	673949	30-04-90
US-A-3848608	19-11-74	NONE		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Ies Aktenzeichen
PCT/UE 96/01428

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61N1/04 A61N1/05

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 A61N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGEGEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US,A,4 461 304 (KUPERSTEIN MICHAEL) 24.Juli 1984 siehe Spalte 3, Zeile 9 - Spalte 6, Zeile 48; Abbildungen ---	1-3,11
A	DE,A,40 13 188 (MINNESOTA MINING & MFG) 8.November 1990 siehe Seite 3, Zeile 30 - Seite 7, Zeile 31; Abbildungen ---	1-3,11
A	US,A,5 178 161 (KOVACS GREGORY T A) 12.Januar 1993 siehe Spalte 6, Zeile 58 - Spalte 11, Zeile 46; Abbildungen ---	1-3,11
	-/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Anmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

4. Februar 1997

28.02.97

Name und Postanschrift der internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rakotondrajaona, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internz des Aktenzeichen

PCT/DE 96/01428

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE (INTERLAGEN)

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE,A,38 13 838 (PALLIN KARL DR) 11.Mai 1989 siehe Spalte 7, Zeile 1 - Spalte 8, Zeile 39; Abbildungen ----	1-3,11
A	US,A,3 848 608 (LEONARD C) 19.November 1974 siehe Spalte 2, Zeile 20 - Spalte 4, Zeile 59; Abbildungen -----	1-3,11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat 'es Aktenzeichen

PCT/DE 96/01428

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US-A-4461304	24-07-84	KEINE	
DE-A-4013188	08-11-90	AU-B- 636339 AU-A- 5304690 CA-A- 2014261 GB-A,B 2231588 JP-A- 3016727 US-A- 5178957	29-04-93 08-11-90 02-11-90 21-11-90 24-01-91 12-01-93
US-A-5178161	12-01-93	US-A- 5314495	24-05-94
DE-A-3813838	11-05-89	CH-A- 673949	30-04-90
US-A-3848608	19-11-74	KEINE	